

Ratlarda Tiroidektominin Seksüel Siklus ve Gebe Kalma Oranları Üzerine Etkisi

Ali RİŞVANLI, Muhterem AYDIN, Erdal KAYGUSUZUĞLU, Hüseyin TİMURKAN
Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Elazığ - TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 05.04.2002

Özet: Bu çalışmada, ratlarda tiroidektomi ile oluşturulan hipotiroidizmin seksüel siklus ve gebe kalma oranları üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla, 20 adet dişi rat materyal olarak kullanıldı. Hayvanlar 2 gruba ayrılarak, 1. gruptaki hayvanların (n = 10) tiroit bezleri yapılan bir operasyonla total olarak ekstirpe edildi. İkinci gruptaki hayvanlara (n = 10) ise bir operasyon yapıldı ancak tiroit bezleri çıkarılmadan, kontrol grubu olarak ayrıldı. Her iki gruptaki hayvanlara operasyondan sonraki 3. günden itibaren 1 ay süre ile günde bir defa vaginal irrigasyon yapılarak vaginanın sitolojik değişimleri incelendi. Vaginal irrigasyonla hazırlanan preparatlar Giemsa ile boyandı. Östrüste olduğu tespit edilen hayvanların kafesine 12 saat süre ile erkek hayvan bırakıldı. Hayvanların gebelikleri doğumları takip edilerek belirlendi. Sonuç olarak, tiroidektomi yapılmış hayvanların daha az östrüs gösterdiği, seksüel siklus sürelerinin uzadığı ve daha az oranda gebe kaldıkları belirlendi.

Anahtar Sözcükler: Tiroidektomi, seksüel siklus, gebelik, rat.

The Effect of Thyroidectomy on Sexual Cycle and Pregnancy Rates in Rats

Abstract: We investigated the effect of hypothyroidism caused by thyroidectomy on the sexual cycle and pregnancy rates in rats. Twenty female rats were divided into two groups. The thyroid glands were totally extirpated in the first group (n = 10). An operation was performed but the thyroid glands were not extirpated in the second group (n = 10). In both groups, the differences in vaginal cytology were examined daily with vaginal irrigation, for 1 month starting 3 days after the operation. Preparations from the vaginal irrigation were stained with Giemsa. A male rat was placed in the cage containing the female rats during the estrous cycle for 12 h. The pregnancy of the rats was determined by following their parturition. In conclusion, it was observed that in thyroidectomized rats while the estrous number and pregnancy rates decreased, the length of the sexual cycle was extended.

Key Words: Thyroidectomy, sexual cycle, pregnancy, rat.

Giriş

Tiroit bezi, hayvanlarda larenksin ilk birinci ve ikinci halkası üzerinde bulunur ve triiyodotironin (T_3), tiroksin (T_4), ters triiyodotironin (rT_3) ve kalsitonin olmak üzere toplam 4 hormon salgılamaktadır. Bunlardan T_3 , T_4 ve kalsitonin biyolojik olarak etkin, rT_3 ise etkin değildir. Tiroit hormonlarının etkisi, hücrelerin gelişme, büyüme ve normal çalışmasını sağlayan olayların düzenlenmesi, kalori sağlanması, kalp damar sisteminin etkinliklerinin normal biçimde sürdürülmesi ve tiroit uyarıcı hormon salınımının kısıtlanması şeklinde ortaya çıkar. Tiroit hormonlarının en önemli işlevi dokuların metabolizma hızını artırmasıdır. Bu açıdan genel metabolizma, protein, yağ ve karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri vardır. Bunun yanı sıra tiroit hormonlarının meme gelişimi, süt

oluşumu ve salınımı, ayrıca üreme faaliyetleri üzerine de önemli etkileri vardır. Fakat bu hormonların gonadlar üzerine olan etkisi tam olarak belirlenememiştir. Ancak bu hormonların doğrudan gonadların metabolizmasına etki ederek veya bu dokuların işlevlerini denetleyen ön hipofiz hormonlarının salınımı üzerine etki ederek çalıştığı bildirilmektedir. Gonadların işlevlerinin normal olabilmesi için tiroit hormonlarının normal düzeyde salınması gerekir. Tiroit hormonlarının yetersizliği gonadotrop hormonların salınımının azalmasına neden olur. Nitekim hipotroidli hayvanlarda ön hipofizden gonadotropin salınımı düşmektedir. Ancak, tiroit bezleri çıkarılan canlılarda, üreme işlevi devam etmekle birlikte gebe kalma oranları azalmaktadır. Hatta yeni doğan bir iki günlük yavruların tiroiti çıkarıldığında testis ve

ovaryumları aşırı derecede dejenerasyona uğramakta ve bu bozuklukların giderilmesi de mümkün olmamaktadır. Canlılarda hipotiroidizm oluşturmak amacıyla tiyourasil gibi kimyasal maddeler veya operasyonla tiroit bezinin total olarak uzaklaştırılması gibi yöntemlere başvurulmaktadır. Ancak her iki yöntemin de ağırlık kaybı, tüylerin kabarması, hareketlerin azalması ve zayıflama gibi benzer etkileri vardır (1-3).

Wang ve ark. (4) propylthiouracilin'in iyi bir hipotiroidan madde olduğunu ve bu nedenle de hipertroidizmi hastalarda kullanılabileceğini, ancak bu maddenin tiroit bezi dışındaki endokrin bezler üzerine de etkisinin olduğunu bildirmektedirler. Aynı çalışmada, bu maddenin granuloza hücreleri üzerine direkt olarak etki ederek progesteron salgısını inhibe ettiği de bildirilmektedir.

Versloot ve ark. (5) tiroidektominin çok şiddetli hipotiroidizme sebep olduğunu ve bu konuyla ilgili çalışmalarda, daha güvenli olarak kullanılabileceğini bildirmektedirler.

Hipotiroidizm'in hayvanlarda kronik anöstrüs, östrüs ve proöstrüsün kısalması, suböstrüs, infertilite, spermatogenezis ve libidonun azalması, seksüel siklus süresinin ve sayısının azalması, abortlar veya erken doğumlar, galaktore ve testislerin atrofi gibi durumlara yol açtığı bildirilmektedir (2,3,6-11).

Ratlar, geçmişte ve günümüzde üzerlerinde bir çok deneysel çalışmanın yapıldığı hayvanlardır. Bu hayvanlar, bakım ve beslemelerinin kolay olması ve araştırmalar sırasında elde edilen verilerin diğer canlılar için de temel oluşturması açısından tercih edilmektedirler. Bu nedenle seksüel sikluslarının takip edilmesi ve bu siklus üzerine etki eden faktörlerin ortaya konması gerekir. Dişi ratlar yıl boyu poliöstrik hayvanlar olup 4-5 günde bir düzenli kızgınlık gösterirler. Bu hayvanlarda proöstrüs 12 saat, östrüs 12 saat, metöstrüs 21 saat ve diöstrüs 57 saat sürmektedir. Ovulasyon östrüsün başlangıcından 8-11 saat sonra gerçekleşir ve gebelik 20-22 gün sürer (12-17).

Vaginadaki sitolojik değişikliklerin takip edilmesi bir çok hayvanda olduğu gibi ratlarda da seksüel siklusun ve gebeliğin tespitinde kullanılabilmektedir. Bu amaçla değişik materyallerden yapılmış bagetlerle smear alınması ve vaginal irrigasyon gibi yöntemler kullanılmaktadır. Hazırlanan preparatlar Giemsa, Methylen blue, Papanicolau ve Toluidin blue gibi farklı boyama

yöntemleri ile boyanarak hücresel değişimler takip edilmektedir (18,19). Seksüel siklusun evrelerine göre, vaginal smear preparatlarında farklı hücre tiplerine rastlanmaktadır. Östrüste bulunan ratlardan hazırlanan preparatlarda çekirdekli süperfisiyel hücrelerin sayısının azaldığı, keratinize süperfisiyel hücrelerin sayısının arttığı, kristalizasyonun görüldüğü ve lökositlere de hemen hiç rastlanmadığı bildirilmektedir (18,20).

Bu çalışmada ratlarda tiroidektomi ile oluşturulan hipotiroidizmin seksüel siklus ve gebe kalma oranlarına etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, en az bir defa doğum yapmış, 200-250 g ağırlığında toplam 20 adet Wistar ırkı rat kullanıldı. Çalışma süresince hayvanlar ayrı ayrı kafeslerde tutuldu ve 12 saat karanlık 12 saat ışık rejimi uygulandı. Hayvanlara yiyebildikleri kadar yem ve su verildi. Operasyonlar sırasında rompun-ketalar anestezisi uygulandı. Daha sonra çalışma için seçilen ratlar, 2 gruba ayrılarak, 1. gruptaki hayvanların (n = 10) tiroit bezleri yapılan bir operasyonla total olarak ekstirpe edildi. 2. gruptaki (n = 10) hayvanlarda da yapılan bir operasyonla tiroit bezleri görüldü ve ancak çıkarılmadan tekrar kapatıldı. Her iki gruptaki hayvanlardan operasyondan sonraki 3. günden itibaren 1 ay süre ile günde bir defa vaginal irrigasyonla preparatlar hazırlandı ve bu preparatlar Giemsa ile boyandı (19,21). Hazırlanan preparatlar gözlenen hücre tiplerinin yoğunluklarına göre +, ++, +++ olarak değerlendirildi. Süperfisiyel hücrelerin ve kristalizasyonun yoğun olarak görüldüğü günler östrüs olarak kabul edildi (21). Östrüste olduğu belirlenen hayvanların kafeslerine 12 saat süre ile erkek kondu. Çiftleştirme için 6-8 adet erkek rat kullanıldı. Bir ay sonunda tüm hayvanların gösterdikleri östrüsler ve seksüel siklus günleri hesaplandı. Hayvanların gebelikleri, doğumları takip edilerek tespit edildi.

İstatistik analizler SPSS paket programında T testi uygulanarak yapıldı (22).

Bulgular

Yapılan operasyonlar sonucunda tiroidektomi yapılan 1. gruptaki hayvanlarda ağırlık kaybı, yem tüketiminde azalma, genel bir uyuşukluk hali ve tüylerin kabarması gibi durumlardan bir veya birkaçı gözlemlenmiştir.

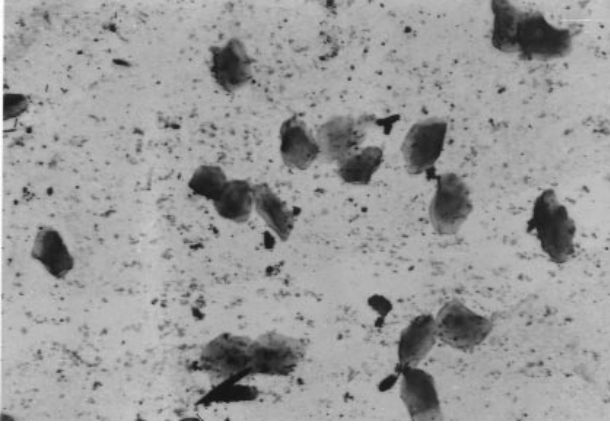
Çalışma sonunda elde edilen sonuçların ortalamaları ve standart sapmaları Tablo'da sunulmuştur.

Vajinal irrigasyonlar sonucu hazırlanan preparatlara ait fotoğraflar Şekil 1, 2, 3 ve 4'te verilmiştir.

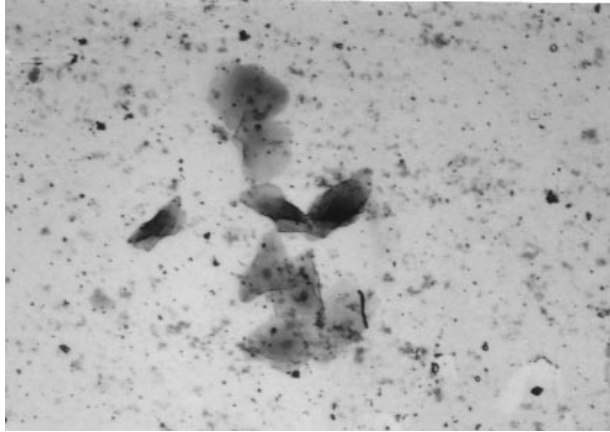
Tablo. Operasyon sonrası hayvanlardan elde edilen sonuçlar.

Veriler	Grup 1 (n = 10)	Grup 2 (n = 10)
Gözlenen östrus sayısı	3,9 ± 1,10 ^a	5,7 ± 1,05 ^b
Seksüel siklus süresi (Gün)	8,8 ± 3,24 ^a	5,4 ± 0,65 ^b
Doğum yapan hayvan oranı (%)	20 ^a	60 ^b

a, b; Aynı satırda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark önemli (P < 0,001)



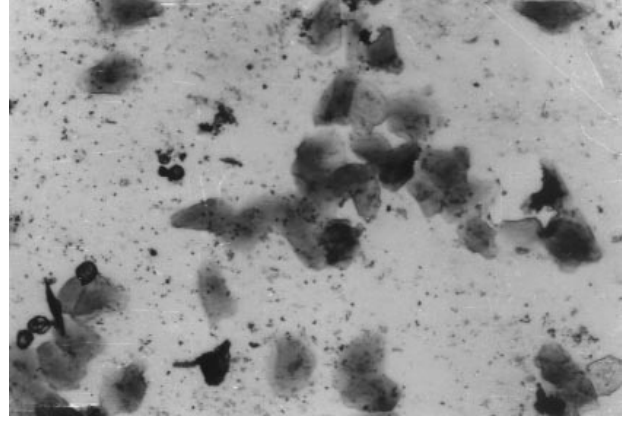
Şekil 1. Proöstrüsteki bir hayvandan hazırlanmış preparat. Giemsa X 40



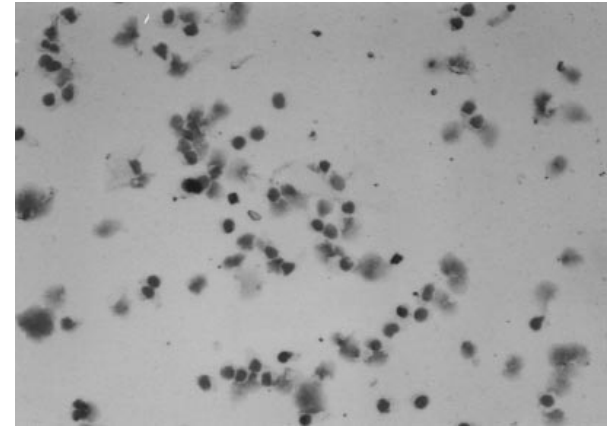
Şekil 2. Östrüsteki bir hayvandan hazırlanmış preparat. Giemsa X 40

Tartışma

Dişi hayvanlarda seksüel siklus süresine ve gebe kalma oranlarına etki eden çok sayıda faktör vardır. Ancak bu faktörlerin tümü tam olarak belirlenememiştir ve etki



Şekil 3. Metöstrüsteki bir hayvandan hazırlanmış preparat. Giemsa X 40



Şekil 4. Diöstrüsteki bir hayvandan hazırlanmış preparat. Giemsa X 10

mekanizmaları ortaya konamamıştır. Tiroit bezinden salgılanan triiyodotironin (T₃) ve tiroksin (T₄) hormonlarının da seksüel siklus ve gebe kalma oranlarına etki ettiği bildirilmektedir (23,24).

Osorio ve ark.'nın (25) yaptığı çalışmada hipotiroidizmi dişilerde seksüel siklusların olumsuz etkilendiği ve bunun da östradiol konsantrasyonunun düşmesi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Tiroidektomi ile oluşturulan hipotiroidizmin preovulatör LH pikine etki ettiği ve bu durumun da T₄ uygulamaları ile ortadan kalktığı bildirilmektedir (26,27).

Hagino (28) 24 günlük ratlara yapılan tiroidektominin kalıcı östrüslere, foliküler kistlere ve düzensiz ovulasyonlara neden olduğunu bildirmektedir. Ancak, yaşlı hayvanlarda böyle bir uygulama yapıldığında ise bu türden düzensizliklerin ortaya çıkmadığını belirtmektedir. Ayrıca, juvenil ratlarda tiroit hormonlarının fizyolojik

düzeylerde olmasının hipotalamustaki östrojen binding proteinlerin gelişimi için gerekli olduğunu ileri sürmektedir.

Ortega ve ark.'nın (29) yaptığı çalışmada hipotiroidizmi ratlarda östradiol, LH, T₃ ve T₄ seviyelerinin düştüğü, ovaryumların ağırlıklarının azaldığı veya atrofiye olduğu ve vaginal smear sonuçlarının düzensizleştiği tespit edilmiştir. Ancak bu tür hayvanlara T₃ ve T₄ uygulandığında seksüel siklusların normale döndüğü bildirilmektedir.

Ratlarda gebelik oranı normal şartlar altında ortalama % 75 olarak bildirilmektedir (30). Hendrich ve ark. (31) tiroidektominin ratlarda reproduktif performansı olumsuz etkilediğini ve gebe kalma oranlarını azalttığını tespit etmişler ve bunun da yapılan bu operasyonun yem

tüketimini azaltmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada da tiroidektomili hayvanlarda gebe kalma oranlarının daha az olduğu tespit edildi.

Mattheij ve ark. (26) tiroidektomi uygulanmış dişi ratlarda östrus siklusunun uzadığını ve ovulasyon oranlarının azaldığını bildirilmektedirler. Aynı çalışmada tiroit hormonları uygulandıktan 2 hafta sonra da bu düzensizliklerin ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada da tiroidektomi operasyonundan sonra hayvanlarda östrus siklusu süresinin uzadığı ve gözlenen östrüs sayısının da azaldığı gözlemlendi

Sonuç olarak, tiroidektomi ile oluşturulan hipotiroidizmin, ratlarda gözlenen östrüs sayısını azalttığı, seksüel siklus süresini uzattığı ve gebe kalma oranlarını da düşürdüğü kanısına varıldı.

Kaynaklar

1. Yılmaz, B.: Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. Feryal Matbaacılık, Ankara. 1999.
2. Chester, D.K.: The Thyroid Gland and Thyroid Diseases. Small Animal Endocrinology. Churchill Livingstone, London. 83-120. 1987.
3. Forrester, S., Monroe, E.W.: Diseases of the Thyroid Gland. Practical Small Animal Internal Medicine. W.B. Saunders Comp. Philadelphia. 1028-1041. 1997.
4. Wang, J.L., Chen, L.L., Tsai, S.C., Wang, S.W., Wang, P.S.: Direct Effects of Propylthiouracil on Progesterone Release in Rat Granulosa Cell. <http://199.245.200.58/ssr/html/65.html>.
5. Versloot, P.M., Van Der Heide, D., Schroder-Van Der Elst, J.P., Boogerd, L.: Maternal Thyroxine and 3,5,3'-tri-iodothyronine Kinetics in Near-Term Pregnant Rats at Two Different Levels of Hypothyroidism. Eur. J. Endocrinol. 1998; 138: 113-119.
6. Dinç, D.A.: Karnivorlarda İnfertilite. Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Medisan, Ankara. 355-381. 1999.
7. Jiang, J.Y., Umez, M., Sato, E.: Characteristics of Infertility and Improvement of Fertility by Thyroxine Treatment in Adult Male Hypothyroid Rats. Biol. Reprod. 2000; 63: 1637-1641.
8. Karpenko, N.A.: The Effect of Testosterone and Its Metabolite Dihydrotestosterone on the Hormone Level of Hypothyroid Rats. Probl. Endocrinol. (Mosk). 1991; 37: 42-44.
9. Nance, D.M., Phelps, C., Shryne, J.E., Gorski, R.A.: Alterations by Estrogen and Hypothyroidism in Effects of Septal Lesions on Lordosis Behavior of Male Rats. Brain Res. Bull. 1977; 2: 49-53.
10. Chowdhury, A.R., Gautam, A.K., Chatterjee, B.B.: Thyroid-Testis Interrelation during the Development and Sexual Maturity of the Rat. Arch. Androl. 1984; 13: 233-239.
11. Meisami, E., Najafi, A., Paola, S.T.: Enhancement of Seminiferous Tubular Growth and Spermatogenesis in Testes of Rats Recovering from Early Hypothyroidism: A Quantitative Study. Cell Tissue Res. 1994; 275: 503-511.
12. Bekyürek, T.: Laboratuvar Hayvanlarında Üreme ve Sorunları. Evcil Hayvanlarda Doğum ve İnfertilite. Medisan, Ankara. 355-381. 1999.
13. Bekyürek, T.: Laboratuvar Hayvanlarında Üreme ve Sorunları. Cerrahi Tıp Arş. 1998; 3: 17-26.
14. Bennet, J.T., Wickery, B.H.: Rats and Mice. Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals. Lea and Febiger, Philadelphia. 295-316, 1970.
15. Dennis, F., Kohn, S.W.B.: Laboratory Animal Medicine, Biology and Diseases of Rats. Academic Press Inc., Florida. 91-120. 1984.
16. Nazlıgül, A.: Laboratuvar Hayvanları Yetiştiriciliği. Adnan Menderes Üniv. Yay., Aydın. 1998.
17. Zutphen van L.F.M., Baumans, V., Beyren, A.: Principles of Laboratory Animal Science. Elsevier Publisher B.V. Netherlands. 1993.
18. Oba, G., Aslan, S., Kaymaz, M.: Gebelik ve Siklus Dönemlerinin Belirlenmesi Amacıyla Ratlarda Vaginal Sitolojinin Kullanılması. Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 2001; 48: 51-57.
19. Bekyürek, T., Liman, N., Bayram, G.: (S17) Chinchilla Lanigera'da Vaginal Smear Yöntemiyle Seksüel Siklus Evreleri ve Gebeliğin Tanısı. 4. Ulusal Histoloji ve Embriyoloji Kongresi, 8-11 Eylül 1998, Diyarbakır.
20. Montes, G.S., Luque, E.H.: Effects of Ovarian Steroids on Vaginal Smear in the Rat. Acta Anat. 1988; 133: 192-199.

21. Öcal, H., Aydın, M.: Anöstrüs Dönemindeki Kedilere Uygulanan GnRH'in Ovaryum Aktivitesi Üzerine Etkisi. *F. Ü. Baęlik Bil. Derg.*, 1999; 13: 391-398.
22. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows, SPSS, Inc. 1993.
23. Borovia, T.G., Vokova, O.V., Kosarevich, S.B.: The Thyroid Gland as a Modulator of Ovarian Development and Histophysiology. *Usp. Fiziol. Nauk.* 1996; 27: 47-60.
24. Dellovade, T.L., Zhu, Y.S., Krey L., Pfaff, D.W.: Thyroid Hormone and Estrogen Interact to Regulate Behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996; 93: 12581-12586.
25. Osorio, A., Ruiz, E., Ortega, E.: Possible Role of GH/IGF-1 in the Ovarian Function of Adult Hypothyroid Rats. *Mol. Cell Biochem.* 1998; 179: 7-11.
26. Mattheij, J.A., Swarts, J.J., Lokerse, P., Van Kampen J.T., Van Der Heide, D.: Effect of Hypothyroidism on the Pituitary-Gonadal Axis in the Adult Female Rat. *J. Endocrinol.* 1995; 146: 87-94.
27. Freeman, M.E., LaRochelle, F.T., Moore, R.B.: Effect of Thyroid Status on Spontaneous and Induced Surges of Luteinizing Hormone. *Endocrinology.* 1976; 99: 713-719.
28. Hagino, N.: Effect of Thyroid Hormone on Initiation of Persistent Oestrous in the Rat. *Acta Biol.* 1976; 27: 93-99.
29. Ortega, E., Rodriguez, E., Ruiz, E., Osorio, C.: Activity of Hypothalamo-Pituitary Ovarian Axis in Hypothyroid Rats with or without Triiodothyronine Replacement. *Life Sci.* 1990; 46: 391-395.
30. Zacharias, L.: Vesuche Zur Zyklusdiagnostik und Brunstsynchronisation von Keimfrei und Konventionell Gehaltene Rattenweibchen. *Tierarztliche Hochschule, Diss Hannover.* 1992.
31. Hendrich, C.E., Porterfield, S.P., Henderson, J., Galton, V.A.: A Comparison of the Effects of Altered Thyroid and Parathyroid Function on Reproduction in the Rat. *Horm. Metab. Res.* 1976; 8: 220-226.